

Rec'd PCT/PTO 28 JAN 2005

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHACHT, Dietrich, W.
Schwarz Pharma AG
Alfred-Nobel-Str.10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

**EINGANG
PATENTWESEN**

29. Sep. 2004

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

27.09.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
P/Brt/502

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/08348

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
29.07.2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
30.07.2002

Anmelder

SCHWARZ PHARMA AG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Longo, E

Tel. +49 89 2399-8141



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P/Br15/02	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08348	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder SCHWARZ PHARMA AG		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 11.02.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.09.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Schifferer, H Tel. +49 89 2399-7472 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-36 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-26 eingegangen am 03.06.2004 mit Schreiben vom 01.06.2004

Zeichnungen, Blätter

1/17-17/17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08348

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-26
Nein: Ansprüche - |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-26
Nein: Ansprüche - |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-26
Nein: Ansprüche: - |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 (a) (ii) hinsichtlich Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

1) Änderungen - Artikel 34 (b) und Regel 70.2 (c) PCT

1.1) Die Änderungen vom 01. Juni 2004 (Ansprüche 1-26) entsprechen dem Inhalt der ursprünglich eingereichten Anmeldung und damit Artikel 34 (b) wie Regel 70.2 c) PCT.

1.2) Der Internationale Vorläufige Prüfungsbericht bezieht sich gemäß Regel 70.2 a) PCT auf die geänderten Ansprüche, die mit Schreiben vom 01.06.2004 eingereicht wurden.

2) Suche

Die Recherche schloss - wie auf Formblatt PCT/ISA210 des Suchberichtes genau dargelegt - die Komponenten der beanspruchten Zusammensetzung, verschiedene Synonyme zu "heißschmelzfähig" und unterschiedliche Bezeichnungen zu Rotigotin und zu dessen Derivaten ein.

Obwohl die Suche auf dem Formblatt PCT/ISA210 des Recherchenberichtes als unvollständig bezeichnet wurde, erscheint sie nach den Änderungen und Erklärungen vom 01. Juni 2004 ausreichend, gültig und umfassend zu sein.

3) Klarheit - Artikel 6 PCT

3.1) Die Ansprüche 16-18 (zum Teil) entsprechen nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In dem Anspruch wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren, nämlich dahingehend,

daß nach Applikation des besagten transdermal therapeutischen Systems eine mittlere Plasmakonzentration von 0,4-2 ng/ml über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen induziert werden würde (siehe Anspruch 18),

und daß Rotigotin durch die Haut über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen in einer steady-state Fluxrate von 200-300 bzw. 100-500 Mikrogramm pro Stunde transportiert wird (siehe Anspruch 16, 17).

4) Dokumente

In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D1-D5) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: DE19814083

D2: US5658975

D3: EP0305756

D4: US5246997

D5: EP0524775

Wenn nicht anders angegeben, wird auf die entsprechend zitierten Abschnitte in D1-D5 verwiesen (siehe Recherchenbericht, PCT/ISA/210).

5) Neuheit - Artikel 33 (1) und (2) PCT

Im Lichte von D1-D5 und mit Bezug auf die Punkte V - 1.1, 1.2, 3.1, 3.2 ist der Gegenstand der Ansprüche 1-26 in der vorliegenden Anmeldung als neu im Sinne der Artikel 33 (1) und (2) PCT zu betrachten, da D1-D5 kein Rotigotin-haltiges transdermales therapeutisches System offenlegen, dessen Klebermatrix den Wirkstoff, Haftkleber und einen Weichmacher enthält und dabei eine dynamische Viskosität von höchstens 100 Pa.s bei 160 °C erzielt. D1-D5 beschreiben auch nicht die Eindosierung von Rotigotin in die Schmelze der Klebermatrix bei hohen Temperaturen, nämlich 120-160 °C und eine fünf- oder siebentägige Freisetzung von Rotigotin aus besagtem System.

6) Erfinderische Tätigkeit - Artikel 33 (1) und (3) PCT

- 6.1) Das Problem, das es in der vorliegenden Anmeldung zu lösen galt, war die Entwicklung / Herstellung eines Rotigotin-haltigen transdermalen therapeutischen Systems, das die mit der Verwendung von Lösungsmitteln verbundenen Nachteile und Beschränkungen vermeidet und sich durch größtmögliche Flexibilität und Beladbarkeit mit Wirkstoff auszeichnet sowie eine verlängerte Wirkstofffreisetzung aufweist.

Die Lösung des Problems erfolgte gemäß Anmelder durch eine Klebermatrix, die im Rotigotin-haltigen transdermalen System enthalten ist und die einen heißschmelzfähigen Haftkleber enthält. Der Wirkstoff ist in diesem heißschmelzfähigen Haftkleber dispergiert, teilweise oder vollständig gelöst, wobei Rotigotin bzw. dessen Prodrug bei einer Temperatur zwischen 120 und 160 °C in die lösungsmittelfreie Schmelze der Klebermatrix dosiert wird. Die Wirkstofffreisetzung wird durch die Zugabe von organischem Wachs und/oder einer inneren Phase-Komponente retardiert.

Der Antragsteller hebt u.a. als wesentliche technische Merkmale in der vorliegenden Erfindung heraus:

- a) Rotigotin wird bei erhöhten Temperaturen von 70-200 °C, bevorzugt bei 120-160 °C, der Heißschmelzmatrix hinzugegeben und ist dabei stabil (Anspruch 3)
- b) über 15 % Rotigotin werden in die Heißschmelzmatrices eingearbeitet (hohe Beladungskapazität), eine mehrtägige Freisetzung und Applikationsdauer dadurch ermöglicht (Ansprüche 7, 8, 9)
- c) Rotigotin setzt gleichmäßig und in therapeutisch relevanter Rate frei (Ansprüche 16, 17, 18)
- d) die Herstellung des transdermalen therapeutischen Systems verläuft lösungsmittelfrei (Anspruch 21).

Ein Fachmann kann aufgrund der im Schreiben vom 01.06.2004 dargelegten Sachlage (siehe Punkt 4 dort) nicht direkt aus D1-D5 ableiten, daß Rotigotin trotz seiner Oxidationsempfindlichkeit in eine heißschmelzfähige Haftkleberschicht bei 120-160°C eingearbeitet werden kann, daß das transdermale System mit hohem Wirkstoffanteil beladen werden kann, daß es 100 Pa.s dynamische Viskosität bei 160°C aufweist und daß daraus eine therapeutisch relevante Freisetzung des Wirkstoffs über 5 oder 7 Tage gewährleistet werden kann.

- 6.2) Mit Bezug auf 4.1 und unter Berücksichtigung von erscheint der Gegenstand der Ansprüche 1-26 als erfinderisch gemäß Artikel 33 (1) und (3) PCT.

Ansprüche

1. Transdermales Therapeutisches System (TTS) umfassend eine den Wirkstoff Rotigotin ((-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol) enthaltende wirkstoffhaltige Klebermatrix, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebermatrix einen heißschmelzfähigen Haftkleber enthält, wobei der heißschmelzfähige Haftkleber aus einem Haftkleber oder einer Mischung verschiedener Haftkleber oder einer Mischung eines Haftklebers mit einem Weichmacher besteht und bei 160°C eine dynamische Viskosität von höchstens 100 PA.s aufweist.
2. TTS nach Anspruch 1, wobei das Rotigotin im besagten heißschmelzfähigen Haftkleber dispergiert, teilweise oder vollständig gelöst ist.
3. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Rotigotin-haltige Klebermatrix hergestellt wurde, indem das Rotigotin bei einer Temperatur zwischen 120°C - 160°C in die lösungsmittelfreie Schmelze der Klebermatrix dosiert wurde.
4. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei besagter heißschmelzfähiger Haftkleber aus einer Mischung eines amin-resistenten Silikonhaftklebers mit mindestens einem geeigneten Weichmacher besteht.
5. TTS nach Anspruch 4, wobei der Weichmacher ein organisches Wachs ist.
6. TTS nach einem der Ansprüche 4-5, wobei der Weichmacher Ceresin oder Ozokerit ist.
7. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in einem Anteil von 4-40 Gew% in der Kleberschicht vorliegt.
8. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in einem Anteil von 9-30 Gew% in der Kleberschicht vorliegt.
9. TTS nach einem der Ansprüche 1-7, wobei das Rotigotin in einem Anteil von 20-40 Gew% in der Kleberschicht vorliegt.

10. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin als Wirkstoffbase vorliegt.

5 11. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die wirkstoffhaltige Klebermatrix ferner eine innere Phase-Komponente enthält, die ausgewählt ist aus der Gruppe

- 10 (a) hydrophiler oder amphiphiler Polymere,
(b) hydrophiler oder amphiphiler Copolymere,
(c) Mischungen aus (a) und/oder (b) mit pharmazeutisch akzeptablen Weichmachern,
(d) Kondensate aus Glycerin und Fettsäuren oder Polyolen,
(e) geeignete Mischungen aus den Bestandteilen (a)-(d).

15

12. TTS nach Anspruch 11, wobei die innere Phase-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe Polysaccharide, substituierte Polysaccharide, Polyethylenoxide, Polyvinylacetate, Polyvinylpyrrolidone, Copolymere aus Polyvinylpyrrolidon und (Poly)vinylacetat, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Copolymere von Ethylen und Vinylacetat, Glycerin-Fettsäureester sowie Mischungen aus Polyvinylalkohol mit Glycerin.

20

13. TTS nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebermatrix umfasst

25

- (a) 50-99 Gew% des besagten heißschmelzfähigen Haftklebers,
(b) 4-40 Gew% Rotigotin,
(c) 0-40 Gew% innere Phase-Komponente,
(d) 0-10 Gew% weitere Hilfsstoffe.

30

14. TTS nach einem der Ansprüche 1-3 oder 7-13, wobei besagter heißschmelzfähiger Haftkleber ausgewählt ist aus

- (a1) einem EVA-Haftkleber,
35 (a2) einem SxS-Haftkleber oder

(a3) einem Gemisch aus

- (i) 70-99 Gew% eines amin-resistenten Silikonklebers,
- (ii) 1-30 Gew% eines geeigneten Weichmachers.

- 5 15. TTS zur transdermalen Verabreichung von Rotigotin, wobei das TTS eine Rotigotin-haltige Schicht enthält, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie
- (a) einen Rotigotinanteil von mindestens 20 Gew% enthält,
 - (b) einen Rotigotingehalt von mindestens 2,0 mg/cm² aufweist und
 - (c) optional eine die Wirkstofffreisetzung retardierende Menge eines organi-
- 10 schen Wachses und/oder einer inneren Phase-Komponente enthält.

16. TTS nach Anspruch 15, wobei das Rotigotin über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen in einer steady-state Fluxrate von 100-500 µg pro Stunde durch die Haut transportiert wird.

- 15 17. TTS nach einem der Ansprüche 15-16, wobei das Rotigotin über einen Zeitraum von 7 Tagen in einer Fluxrate von 100-500 µg/Stunde durch Humanhaut transportiert wird.

- 20 18. TTS nach einem der Ansprüche 15-17, wobei das TTS über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen beim Patienten eine mittlere Plasmakonzentration von 0.4 – 2 ng/ml Rotigotin induziert.

- 25 19. Verfahren zur Herstellung eines TTS, umfassend eine Rotigotin als Wirkstoff enthaltende Klebermatrix, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestandteile der Klebermatrix vor dem Laminieren bei Temperaturen zwischen 70°C und 200°C lösungsmittelfrei geschmolzen und homogenisiert werden.

- 30 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Schmelzen und Homogenisieren der Bestandteile der Klebermatrix im Extruder durchgeführt wird.

- 35 21. Verwendung von Rotigotin bei der Herstellung eines TTS im Heißschmelzverfahren, dadurch gekennzeichnet, dass das Rotigotin bei Temperaturen zwischen 70°C und 200°C in die lösungsmittelfrei vorgeschmolzene Klebermatrix des TTS eingebracht wird.

22. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Heißschmelzverfahren bei Temperaturen zwischen 120°C und 160°C stattfindet.
- 5
23. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in fester Form in die Schmelze der Klebermatrix eingebracht wird.
24. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
10 das Rotigotin in der durch Heißschmelzverfahren hergestellten Klebermatrix in einer Reinheit von mindestens 98%, gemessen per HPLC bei 220 nm und 272 nm, vorliegt.
25. TTS, Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wo-
15 bei statt Rotigotin ein Prodrug von Rotigotin verwendet wird bzw. zugegen ist.
26. TTS, Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 25, wobei das Rotigotin-Prodrug ein Ester oder Carbamat von Rotigotin ist.